

T.E. Starzl, K. Abu-Elmagd, J.J. Fung, S. Todo, A.G. Tzakis, J. McCauley, A.J. Demetris

Expérience clinique du FK 506

Clinical experience with FK 506

FK 506 is a superior immunosuppressive agent that should improve patient survival after the commonly performed transplant procedures, make feasible transplantations that have been previously impractical, allow immune intervention for serious autoimmune diseases, and create a better spin-off understanding of basic biologic processes including signal transduction.

Key-words : immunosuppression, transplantation.

Presse Méd., 1991, 20, pp. 1967-1973

Le nouvel immunosuppresseur FK 506 a été découvert en 1984, mais ce n'est qu'en 1987 que les premières publications décrivant ses caractéristiques apparaissent dans la littérature [11, 12, 26, 35]. A partir de cette date, on assiste à une accumulation exponentielle d'informations sur le FK 506 [18, 38]. Depuis 19 mois, nous utilisons cette molécule en clinique. Nous traiterons ici des résultats de ces essais, après quelques remarques préliminaires. Bien qu'il n'y ait pas de similitude chimique entre le FK 506 et la ciclosporine, leurs propriétés d'immunosuppression sont voisines : la suppression de l'activation des lymphocytes T-helper, la suppression de la production et de l'expression de l'interleukine 2 et l'inhibition d'autres cytokines. A dose égale, le FK 506 est bien plus actif que la ciclosporine.

SAUVETAGE D'ALLOGREFFES

Sauvetage hépatique

Les premiers patients traités avec le FK 506 étaient dans une situation de rejet inéluctable de greffes hépa-

tiques [37]. Parmi eux, plusieurs ne pouvaient plus tolérer les effets secondaires des immunosuppresseurs conventionnels prescrits de façon chronique ou à forte dose. Dans la plupart de ces cas, le FK 506 a été efficace [7, 8, 37]. Depuis mai 1990, le changement de traitement a été décidé chez 228 greffés du foie pour différentes indications, celles des rejets aigus et chroniques étant les plus fréquentes. La mortalité, y compris après une retransplantation, est de 15 p. 100. Le taux de succès en cas de rejet cellulaire inéluctable est de 75 p. 100 [8]. Il est surprenant que l'ictère régresse et que la greffe se stabilise chez environ la moitié des patients présentant à la fois rejet chronique, ictère et syndrome de « disparition de la voie biliaire principale ». Les améliorations sont corrélées à l'élimination de l'infiltration lymphocytaire, souvent éparse, des canaux biliaires [7, 8, 37]. Malgré le petit nombre des canaux, ceux restant après le traitement avec le FK 506 ne sont pas atteints par l'inflammation associée au rejet. On enregistre les plus mauvais résultats (inférieurs à 50 p. 100) dans les cas où, lors du remplacement de la ciclosporine par le FK 506, l'examen histopathologique montre une hépatite, souvent en phase d'aggravation. Dans tous les sous-groupes, le bilan hépatique tend à s'améliorer.

Une des observations importantes de cette expérience est la fréquence avec laquelle on incrimine à tort le rejet comme cause du dysfonctionnement de la greffe hépatique. Environ la moitié des patients qui nous sont adressés par d'autres centres ont une obstruction biliaire, une thrombose de l'artère hépatique ou une hépatite (le plus souvent à cytomégalovirus) non diagnostiquées. Il va sans dire que, dans de telles conditions, on ne peut attendre une amélioration avec le FK 506.

Sauvetage cardiaque

Il est naturel d'essayer d'appliquer ces méthodes de sauvetage dans le cas de transplantation cardiaque [3, 4]. Nous avons remplacé la ciclosporine par le FK 506 chez 10 receveurs cardiaques avec un recul de 1 mois à

Etude réalisée avec l'aide des Research Grants (Veterans Administration) et du Project Grant No. DK 39961 (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland).

Departments of Surgery, Medicine and Pathology, University Health Center of Pittsburgh, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, 15213, USA.

1 an (tableau I). Ces patients, qui en sont à 3 mois 3/4 jusqu'à 50 mois de la transplantation, ont surmonté de multiples épisodes de rejet, documentés par biopsie et nécessitant des traitements adjuvants, avec des préparations de globulines anti-lymphocytes (ALG), de l'azathioprine ainsi que des doses plus fortes de corticoïdes. Les signes de mauvais pronostic annonçant une rechute du rejet de greffe sont l'infiltration lymphocytaire des artères et d'autres tissus, ainsi que la perte de muscle cardiaque. Ces modifications s'améliorent sur toutes les biopsies et les corticostéroïdes sont diminués ou arrêtés (tableau I). Le seul décès à déplorer est survenu chez un patient dont le médecin traitant avait malencontreusement augmenté les doses de corticostéroïdes sans l'avis de l'équipe de transplantation. La cause du décès était une aspergillose généralisée et un lymphome à cellules B, 3 mois après le début du traitement par le FK 506. Les 9 autres patients se portent bien. Chez la majorité d'entre eux, l'hypertension due à la ciclosporine a régressé et la cholestérolémie a baissé. Nous pensons que le rejet aigu ou chronique inéluctable d'un greffon cardiaque est une indication particulièrement importante pour le FK 506.

Sauvetage rénal

L'organe transplanté le plus difficile à sauver est le rein. Cela est dû en partie à la néphrotoxicité synergique de la ciclosporine et du FK 506 [15, 37]. De plus, le rein en cours de rejet développe rapidement des lésions majeures glomérulaires et tubulaires avec artérite immuno-dépendante et fibrose interstitielle, laissant peu de chance pour une récupération fonctionnelle. Cepen-

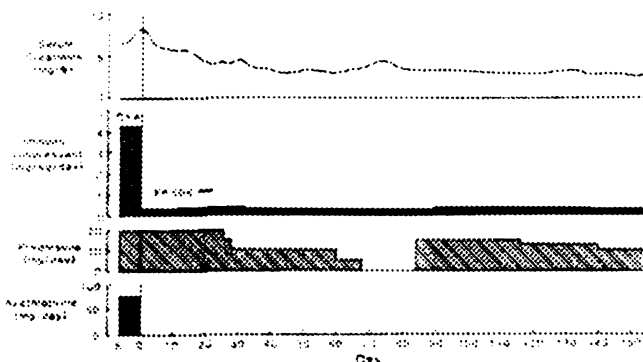


FIG. 1. — Sauvetage d'une homogreffe en voie de rejet 15 mois après la transplantation : donneur = un mono-haplo-type.

TABEAU I. — Utilisation du FK 506 comme thérapeutique immunosuppressive de sauvetage chez les greffes cardiaques (n = 10).

Patient	Age	Sexe	Date du traitement	Date du changement	Raison du changement	Biopsie cardiaque		Corticoïde (mg/j)	
						Avant	Après	Avant	Après
Enfants									
1	19	F	31/10/82 18/07/89	25/11/89	rejet corticotoxicié	3+	1+	20	5
2	16	F	23/04/88	18/01/90	rejet corticotoxicié	2+	0	15	5
3	11	H	12/06/89	22/03/90	rejet	3+	1	12,5	2,5
4	11	F	25/05/89	30/08/90	rejet corticotoxicié	3+	1	12,5	5
Adultes									
1	50	H	22/02/90	15/05/90	rejet	3+	1	30	0
2	62	H	10/05/87	11/06/90	rejet	3+	1+	15	20
3	64	F	01/08/87	24/08/90	rejet	3+	0	5	0
4	52	H	20/09/89	06/09/90	rejet	2	0	15	10
5	56	F	12/03/88	11/09/90	rejet	3	2	5	0
6	54	H	25/08/86	16/10/90	rejet	2	0	10	10

* Dose de corticoïdes augmentée par le médecin traitant sans avis de l'équipe de transplantation. Le patient est décédé d'une aspergillose et d'un éventuel lymphome B.

dant, pour presque la moitié des 21 patients menacés par un rejet rénal, et chez lesquels le FK 506 a remplacé la ciclosporine, on constate actuellement une stabilisation avec amélioration de la fonction rénale. Sept des 11 receveurs traités dans les 2 premiers mois après la transplantation, dont plusieurs anuriques, ont récupéré une fonction rénale améliorée et stable. La créatininémie de ces patients se maintient entre 16 et 47 mg/l. Par contre, seuls 4 des 10 patients dont le traitement a commencé 2 mois après l'intervention sont améliorés. Un exemple d'un cas traité tardivement avec succès est présenté dans la figure 1.

La glomérulopathie des greffons

Une catégorie spéciale de patients n'a pas été incluse dans les résultats cités dans le paragraphe précédent. Il s'agit de 6 patients ayant une glomérulopathie du greffon et un syndrome néphrotique. Chez 2 de ces patients, la créatininémie restait < 20 mg/l. Chez l'un d'eux, il y a eu rémission complète d'une protéinurie majeure [33], mais, chez l'autre, aucune amélioration n'a été observée, bien que la fonction rénale se soit maintenue au niveau initial. Les autres greffes ont été perdues, dans 1 cas par mort du malade. Il est évident que si le FK 506 peut améliorer la fonction rénale des patients avec une glomérulopathie du greffon, il faut intervenir tôt, avant l'insuffisance rénale terminale.

Sauvetage médullaire

Les études comparées chez le rat ont montré la capacité du FK 506 à empêcher l'évolution létale d'un syn-

drome du greffon contre l'hôte [20]. Le FK 506 est utilisé comme traitement de ce syndrome chez les receveurs de greffe de moelle qui ne répondent pas à la ciclosporine, à la corticothérapie et aux préparations anti-lymphocytes (ALG ou OKT3) ou à d'autres moyens thérapeutiques conventionnels [8, 45]. Cinq cas de syndrome du greffon contre l'hôte, 2 enfants et 3 adultes, ont été traités par FK 506 après arrêt de la ciclosporine. Chez les enfants (*tableau II*), le symptôme principal était un ictère dû aux lésions inflammatoires des espaces portes intrahépatiques en association avec la destruction des petits canaux biliaires ; une normalisation de la bilirubinémie et une amélioration des lésions cutanées (*tableau II*) ont été observées ; le recul dans ces 2 cas est de plus de 6 mois. Un autre cas semblable, celui d'un adulte ayant des manifestations hépatiques et pulmonaires, a été un échec ; une transplantation hépatique (succès) a été nécessaire lorsque la bilirubinémie a dépassé 500 mg/l (*tableau III*). Chez un autre adulte, le site du rejet était pulmonaire et, après 3 mois de traitement par FK 506, nous avons observé une lente amélioration des fonctions respiratoires. Les manifestations orocutanées du syndrome du greffon contre l'hôte chez le troisième adulte ne se sont ni améliorées ni détériorées.

TRANSPLANTATION SOUS FK 506 EN PREMIERE INTENTION

Pour l'utilisation du FK 506 en traitement de première intention lors de la transplantation du foie, des organes thoraciques et du rein, l'étude actuarielle a commencé en mars 1989. Nos résultats concernent des patients entrés jusqu'en mai 1990 et dont le suivi est de 5 à 18 mois.

Transplantation hépatique

L'organe pour lequel nous avons le plus de données est le foie. Depuis mai 1990, nous avons pu inclure dans l'étude 125 patients consécutifs, receveurs de transplantations primaires de foie [10, 42, 43, 44]. Dans les cas peu compliqués, nous avons commencé avec le FK 506 associé à la prednisone, mais, chez plus de 2/3 des patients, la corticothérapie a été arrêtée au bout de 4 à 8 semaines. La survie de ces patients à 6 mois et plus est supérieure à 90 p. 100 et la survie du greffon est de 88 p. 100. Ces résultats sont meilleurs que ceux des témoins historiques [43, 44]. L'incidence d'une infection bactérienne et mycosique [2], le besoin d'une deuxième transplantation [43, 44], le coût et la durée d'hospitalisation ont été réduits. Les avantages du FK 506 sont un contrôle efficace du phénomène de rejet [10, 43, 44] et une utilisation en monothérapie chez la plupart des patients après induction péri-opératoire [10, 43, 44], largement responsable de l'élimination de la morbidité

TABLEAU II. — Traitement par FK 506 de la réaction du greffon contre l'hôte après transplantation médullaire chez des enfants*.

Age (ans) / sexe	Patient n° 1	Patient n° 2
Maladie initiale	8/F	9/H
Date de greffe	LLA	LLA
Date du début du FK 506	12/10/89	16/10/89
Organe concerné	foie/peau	foie/peau/digestive ?
Bilirubinémie (mg/l)	63/ < 15	13/ < 10
(avant/6 mois)		
Lésions cutanées	+ + +	+ + +
(avant/6 mois)		
Prednisone (mg/jour)	150/0	90/0
(avant/6 mois)		

* Rejet réfractaire à la ciclosporine, à la corticothérapie et au sérum anti-lymphocytes. Le suivi après traitement par FK 506 est de 5 mois.

TABLEAU III. — Traitement par FK 506 de la réaction du greffon contre l'hôte après transplantation médullaire chez des adultes.

Patient n°	1	2	3
Age (ans)/sexe	47/H	59/F	44/H
Maladie initiale	LMC	LLA	LMC
Date de greffe	8/7/88	1/2/87	2/1/90
Organe concerné	bouche/peau	poumon/peau	foie/poumon
Date du début du FK 506	29/6/90	13/7/90	14/9/90
Prednisone (mg/jour)	60/15	30/10	60/20
(avant/après)			
Réponse	±	+ + *	(THOx)

* Résolution partielle des lésions cutanées. Fonction respiratoire stable. THOx = transplantation hépatique orthotopique. LMC = leucémie myéloïde chronique. LLA = leucémie lymphocytaire aiguë.

due à la corticothérapie. Bien que la néphrotoxicité du FK 506 dépende de la dose utilisée, il y a peu de preuves de sa responsabilité dans les lésions rénales permanentes et dans l'hypertension artérielle [16].

Transplantation pulmonaire et cardio-pulmonaire

Deux transplantations pulmonaires doubles et une simple ont été traitées, depuis 11 à 13 mois, avec le FK 506 seul. Les résultats sont excellents [3, 44]. On a différé les autres essais afin de vérifier si la bronchiolite oblitérante (qui n'a pas été observée) ne constituait pas un danger en l'absence de corticothérapie.

Transplantation cardiaque

Vingt-six patients parmi les 30, dont 8 enfants, qui avaient reçu une greffe cardiaque entre mars 1989 et juin 1990, sont vivants en novembre 1990, soit 87 p. 100. On a arrêté les corticoïdes chez tous les enfants et chez plusieurs adultes dans la semaine suivant l'intervention. Certains n'ont jamais reçu de prednisone. Les patients survivants sont remarquablement normotendus, com-

parés aux témoins historiques avec un même recul post-opératoire [4, 44], la plupart ayant une cholestérolémie normale. Les coronarogrammes des 4 premiers patients étudiés à 1 an sont normaux.

Transplantation rénale

Jusqu'en mai 1990, nous avons transplanté 66 homogreffes chez 66 patients. Tous les greffons, sauf deux, provenaient de cadavres [30, 34]. Le taux de réintervention pour une nouvelle greffe a été de 35 p. 100. L'appariement a été fait de façon aléatoire et était donc uniformément mauvais. On a trouvé des anticorps témoignant d'une présensibilisation chez 46 p. 100 des patients, et, chez 9 p. 100, le cross-match a été cytotoxique vis-à-vis du sérum antérieur ou présent du greffé. Seize donneurs (25 p. 100) étaient des enfants décédés avant l'âge de 3 ans, situation qui augmente le risque de complications techniques.

Un des 65 patients est décédé d'un infarctus du myocarde. Cinquante-deux patients (80 p. 100) n'ont plus besoin de dialyse, 6 à 20 mois après l'intervention. Le taux de survie de la greffe est de 83 p. 100 chez les non-sensibilisés et de 73 p. 100 chez les sensibilisés. Deux mois après l'intervention, 60 p. 100 des patients ayant une greffe fonctionnelle n'ont plus besoin de corticothérapie et 15 p. 100 reçoivent une dose de 2,5-5 mg/jour ; chez les autres (25 p. 100), une dose de 10-20 mg/jour est nécessaire. On observe moins d'infections que chez les témoins histologiques appariés [13], et l'absence d'hypertension est notable, ainsi que le taux réduit de la cholestérolémie [30, 34]. Une étude randomisée comparant le FK 506 et les traitements par ciclosporine est en cours.

Transplantation d'organes « interdits »

Il est maintenant possible de faire des transplantations qui étaient auparavant techniquement difficiles ou impossibles. Nous avons récemment publié plusieurs cas de transplantation d'îlots pancréatiques [46]. Le premier patient de cette série est actuellement sans insuline depuis plus de 10 mois, après une hépatopancréatectomie totale et une greffe de foie et d'îlots d'origine cadavérique.

La facilité avec laquelle s'effectue la transplantation totale du grêle et l'allotransplantation multiviscérale chez le rat constitue un autre exemple. On obtient des résultats permanents avec des doses faibles de FK 506 pendant 2 semaines après l'opération [24]. Chez ces rongeurs greffés, tous les tissus lymphoïdes et les cellules dendritiques, y compris la lame musculaire muqueuse et les plaques de Peyer, acquièrent le phénotype de l'antigène Ia du receveur, traduisant la recolonisation extensive des tissus lymphoïdes et réticulaires. Cette même néopopulation a été constatée chez 3 patients ayant reçu des greffes de grêle et suivis depuis 3 à 6 mois (deux avaient aussi reçu des greffes du foie de leur donneur).

Le premier patient a subi une blessure par arme à feu entraînant la section de l'artère mésentérique supérieure et la perte complète du grêle et du côlon. L'intervention a consisté en une greffe d'un intestin grêle entier d'origine cadavérique, le 2 mai 1990. Un régime par voie orale sans restriction a pu être instauré 2 mois plus tard. L'absorption intestinale était presque normale et le patient est rentré chez lui fin septembre. Malheureusement, il a arrêté son traitement et, depuis, nous avons dû commencer un traitement anti-rejet. Cependant, ce patient peut toujours s'alimenter normalement. Les résultats des greffes des 2 autres patients sont aussi satisfaisants.

TOXICITE

L'utilisation du FK 506 dépendra essentiellement de sa toxicité éventuelle. Les effets métaboliques du FK 506 sont multiples et similaires à ceux de la ciclosporine, bien que nous estimions que le FK 506 ait un meilleur index thérapeutique. Les effets secondaires des deux médicaments sont leur néphrotoxicité, leur neurotoxicité et leur effet diabétogène [23, 27, 33, 34]. Les troubles pileux et de croissance n'ont pas été observés avec le FK 506 et l'hypertension n'est pas un problème majeur. La cholestérolémie et l'uricémie sont peu ou pas élevées.

Le FK 506 peut s'avérer néanmoins extrêmement toxique dans les circonstances qui entourent la greffe. L'insuffisance hépatique est le facteur ayant le plus d'influence sur la toxicité du FK 506 et donc sur son dosage [7, 33]. Par exemple, les greffés du foie dont la fonction hépatique atteint un bon niveau, peuvent supporter des doses maximales de FK 506 sans augmentation intolérable des taux plasmatiques. Chez les patients ayant une insuffisance majeure du greffon, on peut prédire un taux extrêmement élevé de FK 506 circulant, imposant une réduction importante des doses perfusées. En cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, mais réversible, les taux sont intermédiaires, mais il semble exister une « autorégulation » des taux plasmatiques qui tendent à baisser en même temps que la fonction hépatique s'améliore.

Lorsqu'il y a insuffisance du greffon hépatique, une insuffisance rénale sévère est souvent associée, nécessitant une hémodialyse. Parmi les multiples facteurs pouvant contribuer à l'insuffisance rénale, on rencontre les épisodes septiques, l'hypotension, la néphrotoxicité des antibiotiques, et le syndrome hépatorénal. Les complications neurologiques, allant parfois jusqu'aux convulsions et au coma, sont fréquentes. Afin d'éviter toute toxicité du FK 506 chez ces patients sévèrement débilisés, il faut contrôler étroitement les dosages par monitoring pharmacologique. Lorsqu'il faut administrer le FK 506 par voie intraveineuse, nous utilisons une perfusion continue d'un quart à un tiers de la dose orale, même chez les patients sans insuffisance hépatique, au lieu de la demi-dose utilisée lors des premiers essais.

MALADIES AUTO-IMMUNES

Les domaines de l'utilisation du FK 506 seront sûrement étendus, au-delà de la transplantation d'organes, aux maladies auto-immunes. Nous en avons déjà quelques exemples.

Le syndrome néphrotique

Nous avons traité 7 patients [17], non greffés, ayant un syndrome néphrotique secondaire à plusieurs types de glomérulopathies (tableau IV). Grâce à l'administration du FK 506, nous avons pu considérablement réduire la corticothérapie, voire même l'arrêter. Nous avons observé une réduction significative de la protéinurie chez tous ces patients sauf un, le plus souvent associée à la correction de l'hypercholestérolémie et à l'augmentation de l'albuminémie. Le recul chez le premier patient est d'un an. Chez les patients répondeurs, l'efficacité remarquable du FK 506 n'entraîne pas de modifications notables des biopsies rénales, au microscope oculaire.

Psoriasis

Nous avons traité 7 patients ayant un psoriasis (tableau V). Chez 4 d'entre eux, les observations der-

matologiques sont secondaires par rapport aux objectifs de transplantation hépatique ou cardiaque. Mais chez les 3 autres, le traitement ne concerne que le psoriasis rebelle, avec ou sans composante arthritique. Les effets de la thérapeutique par le FK 506 sont d'emblée évidents chez tous les patients, et particulièrement démonstratifs lorsque les lésions sont très étendues (fig. 2). Après quelques jours de traitement, l'amélioration est notable et, au bout de 2 semaines, les lésions disparaissent. Chez tous ces patients, il y a eu une légère augmentation de la créatininémie. Aucun cas d'hypertension n'a été observé.

Pyodermite phagédénique

Chez 2 patients ayant des lésions défigurantes et étendues de pyodermite phagédénique, l'administration du FK 506 a entraîné la disparition des ulcérations en quelques semaines.

Autres cas

Le syndrome urémique hémolytique [14] et la vascularite auto-immune répondent au traitement par le FK 506. La liste des maladies auto-immunes susceptibles de répondre au FK 506 est longue. Les essais avec la ciclosporine peuvent éventuellement nous guider dans

les choix à faire [41]. Néanmoins, dans la plupart des essais cliniques de traitement des maladies auto-immunes par la ciclosporine, les manifestations de néphrotoxicité et d'hypertension, qui ne sont plus un problème chez nos malades pour les périodes allant jusqu'à 1 an, sont particulièrement gênantes. Les maladies hépatiques auto-immunes (hépatite auto-immune, cirrhose du foie primitive, cholangite sclérosante) sont sûrement des cibles de choix. En effet, la ciclosporine, et plus particulièrement le FK 506, ont une certaine « hépatotropie », qui augmente la régénération et la réparation hépatiques [22, 36]. Ces effets du FK 506 sont une possible explication de sa remarquable efficacité dans les cas de transplantation et de sauvetage.

Une autre maladie auto-immune, indication de choix elle aussi, est le diabète juvénile. Il a déjà été démontré que la ciclosporine peut être efficace si le traitement est assez précoce, mais au prix d'une néphrotoxicité et d'autres effets secondaires [5, 39]. Des études animales ont montré que le FK 506

TABLEAU IV. — Traitement par le FK 506 du syndrome néphrotique chez les patients non greffés*.

Patient	Diagnostic	Traitement antérieur	Protéinurie (mg/24 h)		Prednisone (mg/jour)	
			Avant	Après	Avant	Après
1	GNSF [†]	corticoïde, cytoxan	1 406	0	175-35	0
2	GNP [‡]	corticoïde	8 000	600	100	0
3	GNSF	CsA, cytoxan, corticoïde	8 400	6 500	30	2,5
4	GNSF	CsA, corticoïde	27 000	8 000	0+	0
5	GNM [§]	corticoïde	6 500	2 000	0+	0
6	GNSF	CsA, cytoxan, corticoïde	15 000	400	0+	0
7	GNMP [¶]	corticoïde	8 300	4 500	0+	0

[†] GNSF : glomérulonéphrite sclérosante focale ; [‡] GNP : glomérulonéphrite proliférative ; [§] GNM : glomérulonéphrite membraneuse ; [¶] GNMP : glomérulonéphrite membraneuse proliférative ; + = de fortes doses de corticoïdes ont été essayées auparavant ; * Suivi = 3 à 12 mois.

TABLEAU V. — Traitement par le FK 506 du psoriasis.

Patient	Age (ans)	Sexe	Greffe	Suivi (mois)	Rémission	Créatininémie (mg/l)		Cholestérolémie (g/l)	
						Avant	Après	Avant	Après
1	36	F	œur	9	complète	7	10	1,66	1,89
2	49	F	—	6	complète	9	12	1,74	2,41
3	40	H	foie	4	complète	6	18	1,50	1,49
4	33	F	foie	4	complète	6	12	2,45	1,94
5	30	H	—	4	complète	9	11	1,80	1,45
6	28	F	foie	3	complète	6	11	1,37	1,67
7	32	F	—	2	complète	8	11	1,37	1,67

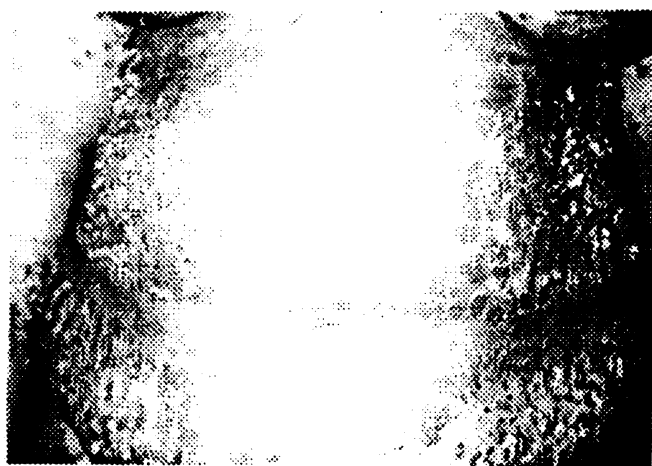


FIG. 2. — Psoriasis chez une femme de 32 ans avant (à gauche) et après (à droite) le début du traitement par le FK 506. La dose est de 0,15 mg/kg deux fois par jour. Aucun autre médicament ni application locale n'est utilisé.

[26], comme la ciclosporine [40], peut prévenir le diabète chez le rat et la souris NOD (non-obèse diabétique). Bien que le FK 506 et la ciclosporine aient tous deux des propriétés diabétogènes en inhibant la libération de l'insuline des îlots [23, 34], des essais d'intervention immunitaire sur le diabète récent commenceront très prochainement aux États-Unis et probablement ailleurs.

Le mode d'action du FK 506

Puisque les structures du FK et de la ciclosporine sont très différentes, la similitude de leurs effets, à la fois indésirables et désirables, est difficilement expliquée. Deux études récentes, rapportées par deux groupes de recherche, donnent certains éclaircissements [9, 31]. Elles ont montré que le FK et la ciclosporine ont des sites différents de fixation au cytosol, mais que ces sites portent la même enzyme récemment découverte, la peptidyl-prolyl isomérase (PPIase). Cette enzyme facilite la formation de la structure quaternaire des protéines et la catalyse des liaisons oligopeptidiques [6]. Nous avons suggéré que la ciclosporine, le FK 506, ainsi qu'une autre molécule apparentée au FK 506, la rapamycine, agissent en altérant les sites de fixation au cytosol (dont le nom générique est « immunophiline »), qui contient de la PPIase [36]. Si cette hypothèse s'avère exacte, il sera plus facile de comprendre, et même de prédire, l'ensemble des effets physiologiques très variés de ces molécules. Les études menées à l'Université de Yale [19] et à l'Institut de Recherche Sandoz de Bâle [28] ont démontré que la cyclophiline, site de fixation de la ciclosporine, se trouve dans le cytoplasme de presque tous les tissus des mammifères et même au niveau des noyaux cellulaires. Ceci implique, au moins, l'étendue de la distribution de la PPIase. Plus récemment, des équipes de chercheurs en Allemagne [21] et aux États-

Unis [32] ont annoncé simultanément le clonage de la protéine de fixation du FK grâce aux techniques de recombinaison. Il en résulte que ces molécules, la ciclosporine et le FK 506, et leurs cibles de fixation deviennent de puissantes sondes pour l'étude de la transduction au niveau moléculaire des signaux des cellules ayant des propriétés immunologiques spécifiques [29], mais aussi, dans un contexte plus large, de la biologie cellulaire.

RÉSUMÉ

Expérience clinique du FK 506

Le FK 506 est un immunosuppresseur majeur qui devrait améliorer le taux de survie après une transplantation, permettre la réussite de certaines transplantations auparavant trop risquées ou techniquement impossibles, autoriser une intervention immunitaire sur des maladies auto-immunes, et créer des retombées sur la compréhension des processus biologiques de base comme la transduction des signaux.

Mots-clés : immunosuppression, transplantation.
Presse Méd., 1991, 20, pp. 1967-1973

Références

1. Abu-Elmagd K., Fung J.J., Alessiani M. et coll. : The effect of graft function on FK 506 plasma levels, doses, and renal function, with particular reference to the liver. *Transplantation* (in press).
2. Alessiani M., Kusne S., Martin M. et coll. : Infection in adult liver transplant patients under FK 506. *Transplant. Proc.* (in press).
3. Armitage J.M., Kormos R.L., Fung J. et coll. : Preliminary experience with FK 506 in thoracic transplantation. *Transplantation* (in press).
4. Armitage J.M., Kormos R.L., Griffith B.P., Todo S., Fung J., Starzl T.E. : The clinical trial of FK 506 as the primary or rescue immunosuppressant in cardiac transplantation. *Transplant. Proc.* (in press).
5. Feutren G., Boitard C., Bougnères P., Assan R., Bach J.F. : Cyclosporine for type 1 diabetes: lessons from first clinical trials.

- and new perspectives. In: Immunotherapy of diabetes and selected autoimmune diseases, Eisenbarth G.S., ed. CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida, 1989, 61-72.
6. Fischer G., Wittmann-Liebold B., Lang K., Kieflhaber T., Schmid F.X. : Cyclophilin and peptidyl-prolyl *cis-trans* isomerase are probably identical proteins. *Nature*, 1989, 337, 476-478.
 7. Fung J.J., Todo S., Jain A. et coll. : Conversion of liver allograft recipients with cyclosporine related complications from cyclosporine to FK 506. *Transplant Proc.*, 1990, 22, 6-12.
 8. Fung J.J., Todo S., Tzakis A. et coll. : Conversion of liver allograft recipients from cyclosporine to FK 506 based immunosuppression: benefits and pitfalls. *Transplant Proc.* (in press).
 9. Harding M.W., Gaiat A., Uehling D.E., Schreiber S.L. : A receptor for the immunosuppressant FK 506 is a *cis-trans* peptidyl-prolyl isomerase. *Nature*, 1989, 341, 755-760.
 10. Jain A.B., Fung J.J., Todo S. et coll. : Incidence of treatment of rejection episodes in primary orthotopic liver transplantation under FK 506. *Transplant Proc.* (in press).
 11. Kino T., Hatanaka H., Hashimoto M. et coll. : FK-506, a novel immunosuppressant isolated from streptomyces. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. *J. Antibiotics*, 1987, 40, 1249-1255.
 12. Kino T., Hatanaka H., Miyata S. et coll. : FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a streptomyces. II. Immunosuppressive effect of FK-506 *in vitro*. *J. Antibiotics*, 1987, 40, 1256-1265.
 13. Kusne S., Martin M., Jordan M. et coll. : Early infections in kidney transplant recipients under FK 506. *Transplant Proc.* (in press).
 14. McCauley J., Bronather O., Fung J., Starzl T.E. : Successful treatment of cyclosporine induced hemolytic uremic syndrome with FK 506 (letter). *Lancet*, 1989, ii, 1516.
 15. McCauley J., Fung J.J., Jain A., Todo S., Starzl T.E. : The effects of FK 506 upon renal function after liver transplantation. *Transplant Proc.*, 1990, 22, 17-20.
 16. McCauley J., Takaya S., Fung J. et coll. : The question of FK 506 nephrotoxicity. *Transplant Proc.* (in press).
 17. McCauley J., Tzakis A.G., Fung J.J., Todo S., Starzl T.E. : Treatment with FK 506 of steroid resistant focal sclerosing glomerulonephritis (FSGN) of childhood (letter). *Lancet*, 1990, 335, 674.
 18. Macleod A.M., Thomson A.W. : FK 506, a new immunosuppressant for the 90's. *Lancet* (in press).
 19. Marks W.H., Harding M.W., Handshumacher R., Marks C., Lorber M.I. : Cyclophilin. The cyclosporine receptor: immunochemical distribution in normal mammalian tissues. *Transplantation* (in press).
 20. Markus P.M., Cai X., Fung J.J., Ming W., Starzl T.E. : The effect of FK 506 on reversal of graft-versus-host disease in rats. *Surgery* (in press, June, 1991).
 21. Maximilian T., Wachter E., Mayer S., Schonbrunner E.R., Schmidt F.X. : Isolation and sequence of an FK 506-binding protein from *N. crassa* which catalyses protein folding. *Nature*, 1990, 346, 674-677.
 22. Mazzaferro V., Porter K.A., Scotti-Fogliem C.L. et coll. : The hepatotropic influence of cyclosporine. *Surgery*, 1990, 107, 533-539.
 23. Miele L., Gordon R.D., Mintz D., Toussaint R.M., Inventarza G., Starzl T.E. : Glycemia and insulin need following FK 506 rescue therapy in liver transplant recipients. *Transplant Proc.* (in press).
 24. Murase N., Demetris A.J., Kim D.G., Todo S., Fung J.J., Starzl T.E. : Rejection of multivisceral allografts in rats: a sequential analysis with comparison to isolated orthotopic small-bowel and liver grafts. *Surgery* (in press).
 25. Murase N., Lieberman L., Nalesnik M., Mintz D., Todo S., Starzl T.E. : Prevention of spontaneous diabetes in the BB rat with FK 506. *Lancet*, 1990, 336, 373-374.
 26. Ochiai T., Nakajima K., Nagata M. et coll. : Effect of a new immunosuppressive agent, FK 506, on heterotopic cardiac allotransplantation in the rat. *Transplant Proc.*, 1987, 19, 1284-1286.
 27. Reyes J., Gayowski T., Fung J., Todo S., Alessiani M., Starzl T.E. : Expressive dysplasia possibly related to FK 506 in 2 liver transplantation recipients. *Transplantation* (in press).
 28. Ryffel B., Woerly G., Greiner B., Haendler B., Mihatsch M.J., Foxwell B.M.J. : Distribution of the cyclosporine binding protein cyclophilin in human tissues. *Immunology* (in press).
 29. Schreiber S.L. : Chemistry and biology of the immunophilins and their immunosuppressive ligands. *Science* (in press).
 30. Shapiro R., Jordan M., Fung J. et coll. : Kidney transplantation under FK 506 immunosuppression. *Transplant Proc.* (in press).
 31. Siekierka J.J., Hung S.H.Y., Poe M., Liu C.S., Sigal N.H. : A cytosolic binding protein for the immunosuppressant FK 506 has peptidyl-prolyl isomerase activity but is distinct from cyclophilin. *Nature*, 1989, 341, 755-757.
 32. Standaert R.F., Glatz A., Verdine G.L., Schreiber S.L. : Molecular cloning and overexpression of the human FK 506-binding protein FKBP. *Nature*, 1990, 346, 671-674.
 33. Starzl T.E., Abu-Elmagd K., Tzakis A., Fung J.J., Porter K.A., Todo S. : Selected topics on FK 506: with special references to rescue of extrahepatic grafts, transplantation of "forbidden organs", side effects, mechanisms, and practical pharmacokinetics. *Transplant Proc.* (in press).
 34. Starzl T.E., Fung J., Jordan M. et coll. : Kidney transplantation under FK 506. *JAMA*, 1990, 264, 63-67.
 35. Starzl T.E., Makowka L., Todo S. (eds.) : FK 506, a potential breakthrough in immunosuppression. *Transplant Proc.*, 1987, 19 (suppl. 6), 1-103.
 36. Starzl T.E., Porter K.A., Mazzaferro V., Todo S., Fung J., Francavilla A. : Hepatotropic effects of FK 506 in dogs. *Transplantation* (in press).
 37. Starzl T.E., Todo S., Fung J., Demetris A.J., Venkataramanan R., Jain A. : FK 506 for human liver, kidney and pancreas transplantation. *Lancet*, 1989, 2, 1000-1004.
 38. Starzl T.E., Todo S., Fung J.J., Groth C. (eds.) : FK 506, a potential breakthrough in immunosuppression. Clinical implications. *Transplant Proc.*, 1990, 22, 1-113.
 39. Stiller C.R., Dupre J. : Immune interventional studies in type I diabetes: summary of the London (Canada) and Canadian-European experience. In: Immunotherapy of diabetes and selected autoimmune diseases, Eisenbarth G.S., ed. CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, 1989, 73-84.
 40. Stiller C.R., Laupacis A., Keown P.A. : Cyclosporine: action, pharmacokinetics and effect in the BB rat model. *Metabolism*, 1983, 32 (suppl. 1), 69-72.
 41. Thomson A.W. : Cyclosporin mode of action and clinical application. *Kluwer Academic Publishers*, United Kingdom, 1989, 1-364.
 42. Todo S., Fung J.J., Demetris A.J., Jain A., Venkataramanan R., Starzl T.E. : Early trials with FK 506 as primary treatment in liver transplantation. *Transplant Proc.*, 1990, 22, 13-16.
 43. Todo S., Fung J.J., Demetris A.J. et coll. : 110 consecutive primary orthotopic liver transplantation under FK 506 in adults. *Transplant Proc.* (in press).
 44. Todo S., Fung J.J., Starzl T.E. et coll. : Liver, kidney and thoracic organ transplantation under FK 506. *Ann. Surg.*, 1990, 212, 295-305.
 45. Tzakis A.G., Fung J.J., Todo S., Reyes J., Green M., Starzl T.E. : Use of FK 506 in pediatric patients. *Transplant Proc.* (in press).